مقاله پژوهشی

بررسی مقدار کاتالاز، ویتامین‌های E و A در خون و ارتباط آن‌ها با علایم بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به مرکز تحقیقات روماتولوژی بیمارستان شریعتی

دکتر ناهید آریائیان[۱]، دکتر محمود جلالی[۲]، دکتر فرهاد شهرام[۳]، دکتر حجت زراعتی[۴]، دکتر نغمه ضیایی[۵]، فریبا فاتحی[۶]

تاریخ دریافت ۸۶/۱۱/۰۸، تاریخ پذیرش ۸۷/۱۲/۱۴

چکیده

پیش زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید یک بیماری سیستمیک مزمن با علت ناشناخته است. در سال‌های اخیر علی‌رغم مطالعات زیادی که بر روی تاثیر احتمالی گونه‌های واکنش‌گر با اکسیژن بر ایجاد آرتریت روماتوئید انجام شده است، ارتباط استرس اکسیداتیو با علایم بیماری بررسی نگردیده است. این مطالعه با هدف تعیین میزان فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی کاتالاز و میزان آنتی اکسیدان‌های غیر آنزیمی ویتامین E و ویتامین A سرم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با افراد سالم و ارتباط آنها با علایم بیماری صورت گرفت.

مواد و روش کار: در این مطالعه مورد - شاهدی ۶۰ نفر بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید در محدوده سنی ۷۵-۱۸ سال با ۶۰ نفر فرد سالم متناسب از نظر جنس و سن مورد بررسی قرار گرفتند. اندازه‌گیری فعالیت کاتالاز براساس میزان تجزیه H2O2 و به‌وسیله سنجش اسپکتروفتومتری، ویتامین E و ویتامین A به‌وسیله HPLC با فاز معکوس، CRP و RF براساس ایمونوتوربیدومتری، هموگلوبین به روش سیانومت هموگلوبین و ESR به روش وسترگرن بر روی خون تام انجام گردید داده‌های مربوط به علایم بیماری توسط پزشک در پرسش‌نامه مربوطه ثبت گردید. بررسی نتایج با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 11.5 انجام شد. برای مقایسه میانگین متغیرها در دو گروه از t-test استفاده شد.

یافته‌ها: کاهش معنی‌دار میزان ویتامین A و ویتامین E و کاتالاز در بیماران نسبت به گروه شاهد دیده شد (P<۰/۰۱) و در افراد مورد بررسی بین متغیرهای ویتامین E، ویتامین A،کاتالاز با متغیرهای وابسته CRP وRF همبستگی معنی‌داری و معکوسی وجود داشت (P<۰/۰۵). همبستگی معنی‌داری بین ویتامین A با هماتوکریت و هموگلوبین و بین ویتامین E با هموگلوبین مشاهده شد (P<۰/۰۵). همبستگی معکوس و معنی‌داری بین کاتالاز با هموگلوبین، هماتوکریت و ESR وجود داشت (P<۰/۰۵) بعلاوه ویتامین E به‌طور چشمگیری با خشکی صبحگاهی، طول مدت بیماری و تعداد مفاصل ملتهب در ارتباط بود (P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه گیری: نتایج فوق نشان دهنده‌ی اهمیت استرس اکسیداتیو در ایجاد بیماری، التهاب و تخریب مفصلی است.

کلید واژه‌ها: آرتریت روماتوئید، ویتامین E سرم، ویتامین A سرم، فعالیت کاتالاز

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره دوم، ص ۹۴-۸۶، تابستان ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، گروه تغذیه و بیوشیمی، تلفن: ۸۸۹۵۴۹۱۱ نمابر:۸۸۹۷۴۴۶۲

Email: jalalimahmoud@hotmail.com

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA) بیماری مزمن و سیستمیک است که تقریبا ۱٪ جمعیت دنیا به آن مبتلا می‌باشند (۲،۱) و به‌صورت یک سینوویت التهابی است که بیشتر مفاصل را مبتلا می‌کند و منجر به تخریب غضروف و ایجاد ضایعات استخوانی می‌شود (۳) این بیماران نسبت به افراد دیگر هم‌سن خود به بیماری‌های مزمنی مانند پوکی استخوان، عفونت‌ها، بدخیمی‌ها، بیماری‌های گوارشی، آلرژی، بیماری‌های قلبی - عروقی و فشار خون بیشتر

[۱] کارشناس گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

[۲] استاد گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران (نویسنده مسئول)

[۳] استاد مرکز تحقیقات روماتولوژی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

[۴] دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

[۵] دستیار قلب و عروق، محقق مرکز تحقیقات روماتولوژی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

[۶] کارشناس گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

مبتلا می‌شوند (۴) که این امر باعث افزایش مرگ و میر در آن‌ها می‌گردد که البته افزایش مرگ و میر در آن‌ها با مصرف داروهای NSAID[1] (مثل بیماری زخم معده و بیماری‌های کلیوی) و یا داروهای ضدروماتیسم (مثل بیماری‌های کبدی) نیز در ارتباط می‌باشد (۲). وضع بد تغذیه‌ایی در این بیماران گزارش شده است و برخی درمان‌های دارویی از جمله داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی که برای کنترل علایم RA مصرف می‌شود نیاز به برخی مواد غذایی را افزایش داده، موجب کاهش جذب آن‌ها می‌شوند و عوارضی مانند مشکلات گوارشی ایجاد می‌نمایند (۲). مطالعات زیادی در مورد دلایل احتمالی سیر پیشرفت تخریب مفصلی و یا پیشگیری از آن در این بیماری صورت گرفته است. به‌نظر می‌رسد تخریب اکسیداتیو نقش موثری در این زمینه دارد (۶،۵). آثار تخریبی ایجاد شده توسط گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[2] به‌عنوان پی‌آمد عدم تعادل بین تشکیل و غیرفعال شدن این ترکیبات مطرح شده‌اند. رادیکال‌های اکسیژن و مشتقات آن‌ها می‌توانند برای سلول کشنده باشند (۱).

سلول‌ها برای حفاظت در مقابل تخریب طبیعی حاصل از تولید مداوم اشکال فعال اکسیژن مکانیسم‌های مختلف دفاعی دارند. سوپراکسید دیس موتاز (SOD) رادیکال‌های سوپراکسید را بر می‌دارد و کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز هیدروژن پراکسیدهای لیپید را حذف می‌کنند، گلوتاتیون ردکتاز برای احیا گلوتاتیون اکسید شده حاصل از عمل گلوتاتیون پراکسیداز لازم است.

ویتامین E و ویتامین C از اجزای دیگر دفاع سلولی هستند. هم‌چنین سلول‌ها با تقسیم‌بندی جایگاه‌های تولید رادیکال آزاد خودشان را محافظت می‌کنند (۷).

Stone و همکاران میزان ناکافی دریافت کلسیم، اسید فولیک، ویتامین E، روی و سلنیم را در ۴۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید با میانگین سنی ۶۴/۵ سال طی یک بررسی تغذیه‌ایی دریافت ۵ روزه مشاهده نمود.۲۳٪ از بیماران کلسیم، ۴۶٪ اسید فولیک و ۲۹٪ ویتامین E و ۱۰٪ روی و ۶٪ سلنیم را در حد مقادیر توصیه شده دریافت تغذیه‌ای (RDI) دریافت می‌کردند (۸). مطالعات Paredes (۲۰۰۲) و همکاران در ۳۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۳۰ نفر گروه شاهد نشان داد میزان ویتامین A در گروه بیماران کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت و میزان ویتامین E در هر دو گروه یکسان بود (۹).

Cerhan و همکاران (۲۰۰۳) ریز مغذی‌های (micronutrients) آنتی اکسیدان و خطر آرتریت روماتوئید را در یک مطالعه کوهورت در ۲۹۳۶۸ زن بین ۶۹-۵۵ سال تا سال ۱۹۹۷ بررسی کردند. در ۱۵۲ مورد آرتریت روماتوئید تشخیص داده شد. کسانی که بالاترین میزان دریافت ویتامین C و مکمل ویتامین E را داشتند، رابطه معکوسی با آرتریت روماتوئید نشان دادند. ارتباطی با α و β کاروتن، لیکوپن و لوتئین دیده نشد، درحالی‌که بتا کریپتوگزانتین و مکمل روی ارتباط عکس با آرتریت روماتوئید داشت مصرف میوه و سبزیجات هم ارتباط معکوس با خطر آرتریت روماتوئید نشان می‌دهند (۱۰). مطالعات آینده نگر patrison و همکاران بر روی افراد ۴۵-۷۴ ساله انگلیسی در سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۹۳ نشان داد که کاهش دریافت میوه‌ها، سبزی‌ها و ویتامین C با افزایش خطر ابتلاء به پلی آرتریت همراه می‌باشد (۲).

علی‌رغم مطالعات انجام شده در مورد مقدار آنتی اکسیدان‌ها در خون بیماران آرتریت روماتوئید، تاکنون ارتباط سطح خونی آن‌ها با علایم بیماری بررسی نگردیده است، در ایران نیز مطالعات اندکی در این زمینه صورت گرفته است و به نظر می‌رسد مطالعه در این مورد می‌تواند در نهایت در زمینه کمک در درمان و توقف تخریب مفصلی در این بیماری موثر باشد.

مواد و روش کار

در یک مطالعه مورد-شاهدی ۱۲۰ نمونه شامل ۶۰ بیمار مراجعه کننده به مرکز تحقیقات روماتولوژی که به تشخیص پزشک معالج، براساس معیارهای ACR[3] مبتلا به آرتریت روماتوئید بالغین بوده (۱۱) و حداقل دو سال از شروع بیماری آن‌ها گذشته و به بیماری زمینه‌ایی دیگری مثل دیابت مبتلا نبودند و ۶۰ فرد سالم که سیگاری نبوده و سابقه بیماری التهابی نداشته و از نظر آزمایش‌های RF[4] و CRP[5] و ESR[6] طبیعی بوده و از نظر سن و جنس متناسب با بیماران و داوطلب همکاری بودند، انتخاب شدند. از کلیه نمونه‌ها رضایت‌نامه مطابق با ضوابط مصوب وزارت بهداشت با عنوان حفاظت از آزمودنی در تحقیقات نمونه‌های انسانی، معاهده هلسینگی، اخذ گردید. اطلاعات مربوط به بیماران از طریق پرسش‌نامه و مراجعه به پرونده بیماران و یافته‌های آزمایشگاهی پس از انجام آزمایش‌ها بر روی نمونه‌ها ثبت شدند. اندازه‌گیری فعالیت کاتالاز: براساس روش Aebi و سنجش اسپکتروفتومتری تجزیه H2O2 است که به‌طور مستقیم با کاهش جذب آن در ۲۳۰ نانومتر در واحد زمان (PH 7.2) همراه می‌باشد (۱۲).

اندازه گیری ویتامین‌های A و E (α-tocopherol): به‌صورت هم‌زمان با روش کروماتوگرافی با کارآیی بالا با فاز معکوس انجام گرفت (۱۳). نوع ستون (Altima- C18- 5µ-150mm*4.6mm) و

[1] Non Steroidal Anti inflammatory Drugs
[2] reactive oxygen species
[3] American college of rheumatology
[4] Rheumatism factor
[5] C Reactive Protein
[6] Erytrocyte Sedimentation rate

نوع دتکتور UV-Vis بود. فاز متحرک آن شامل متانول و آب بود و استخراج نمونه توسط n هگزان انجام شد. برای اندازه‌گیری ویتامین E سرم، به ۲۰۰ µI سرم ۵۰µI استاندارد داخلی (رتینیل استات ۲ µg /ml)، ۲۰۰ µl اتانول و ۲۰۰µl متانول اضافه شد. مخلوط به مدت ۱۰ ثانیه ورتکس و سپس ۵۰۰ µl n - هگزان به آن افزوده شد پس از ۶۰ ثانیه ورتکس، به مدت ۵ دقیقه با دور ۱۵۰۰g سانتریفوژ شد. فاز رویی به لوله آزمایش دیگری منتقل گردید و مجدداً ۵۰۰ µl n - هگزان به فاز مایی اضافه، و پس از ۶۰ ثانیه ورتکس به مدت ۵ دقیقه با دور ۱۵۰۰g سانتریفوژ گردید و فاز رویی جدا شده و به فاز جا شده قبلی اضافه شد و با استفاده از گاز ازت تبخیر شد. باقیمانده در ۲۰۰ µl متانول حل شد و ۵۰ آن توسط سرنگ همیلتون حل به دستگاه تزریق و با طول موج ۲۹۲nm خوانده شد. نوع فاز متحرک متانول و آب نسبت ۹۵ به ۵، سرعت جریان ۱/۵ میلی‌لیتر در دقیقه و مدت زمان آزمایش ۲۵ دقیقه بود (۱۳). اساس اندازه گیری CRP و RF : CRP با آنتی‌بادی مونوکلونال (۱۴) و RF با IgG انسانی موجود در معرف (۱۵) تشکیل کمپلکس داده و ایجاد کدورت می‌نمایند که شدت کدورت در هر دو آزمایش با روش ایمونوتوبیدومتری برای اندازه‌گیری تک نقطه‌ایی با فتومتر و با دستگاه Hitachi اندازه گیری شد. اندازه گیری ESR : به روش وسترگرن (Greiner Labor Technic GmbH, Germany) انجام گردید.

اندازه گیری HB با روش اندازه گیری هموگلوبین به روش رنگ سنجی و سیانومت هموگلوبین انجام شد.

آزمایش‌های شمارش اجزاء خون با استفاده از دستگاه اتوماتیک شمارنده خون .(Sysmox K21, Japan) انجام گردید.

جهت بررسی نتایج با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 11.5 و برای مقایسه میانگین متغیرها در دو گروه از t-test و در صورت لزوم از آزمون Mann-Whitney و برای بررسی متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square و برای بررسی همبستگی متغیرهای کمی ضریب همبستگی پیرسون و در مورد همبستگی متغیرهای رتبه‌ای و کمی ضریب همبستگی Spearman بکار رفت، و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

دو گروه شاهد و مورد از نظر سن و جنس تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. (۸۱/۷ درصد در گروه مورد و ۸۱/۷ درصد در گروه شاهد زن بوده‌اند و میانگین سنی در گروه مورد ۴۷/۹۷ درصد و در گروه شاهد ۴۸/۱۸ می‌باشد که این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نیست). میانگین فعالیت Catalase در گروه شاهد ۲۲۴±۳۷U/L و در گروه مورد ۱۹۷±۲۶ U/L است که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است (P<۰/۰۰۱). میانگین غلظت ویتامین A در گروه مورد ۰/۷۱±۰/۱۸µg/ml نسبت به گروه شاهد با میانگین ۱/۰۲±۰/۲۳ µg/ml کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱). میانگین غلظت ویتامین E در گروه مورد ۲۲/۸۶±۴/۶۳ µg/ml و در گروه شاهد ۳۴/۷۱±۳/۰۸ µg/ml است که کاهش غلظت در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار است (P<۰/۰۱). غلظت هموگلوبین در گروه مورد ۱۲/۷۷±۱/۴۴ gr/dl می‌باشد که به‌طور چشم‌گیری نسبت به گروه شاهد با میانگین ۱۳/۶۲±۱/۴۷ gr/dl کمتر می‌باشد (P<۰/۰۱). هم‌چنین میانگین ESR در گروه مورد ۲۸/۰۲±۱۹/۳۳ mm/h می‌باشد و نسبت به گروه شاهد با میانگین ۱۲/۴۲±۱۱/۴۲mm/h افزایش معنی‌داری دارد (P<۰/۰۰۱)(جدول ۱).

جدول (۱): مقایسه شاخص‌ها در دو گروه مورد و شاهد.(n= ۶۰)

متغیر	گروه	میانگین± انحراف معیار	نتیجه آزمون
Catalase(U/L)	مورد	۱۹۷±۲۶	p < ۰/۰۰۱
	شاهد	۲۲۴± ۳۷	
Vitamin A (µg/ml)	مورد	۰/۷۱±۰/۱۸	p < ۰/۰۰۱
	شاهد	۱/۰۲±۰/۲۳	
Vitamin E (µg/ml)	مورد	۲۲/۸۶±۴/۶۳	p= ۰/۰۰۸
	شاهد	۳۴/۷۱±۳/۰۸	
Hb (gr/dl)	مورد	۱۲/۷۷±۱/۴۴	p =۰/۰۰۲
	شاهد	۱۳/۶۲±۱/۴۷	
ESR(mm/h)	مورد	۱۹/۳۳ ±۲۸/۰۲	p =۰/۰۰۲
	شاهد	۱۱/۴۲ ±۱۲/۴۲	

- Mann-Withney test

در افراد مورد بررسی بین آنتی اکسیدان‌های ویتامین E، ویتـامین A، کاتالاز بـا فـاکتور التهـابی CRP و فـاکتور روماتوئیـدی (RF) همبستگی معنی‌داری و معکوسی وجود دارد (P<۰/۰۵) (جدول۲).

جدول (۲): بررسی همبستگی بین آنتی اکسیدان‌ها و فاکتورهای التهابی و روماتوئیدی در افراد مورد بررسی (n= ۱۲۰)

متغیر مستقل	متغیر وابسته	R	P
ویتامین E	CRP	-۰/۲۱۹	۰/۰۰۸
ویتامین E	RF	- ۰/۱۵۵	۰/۰۴۶
ویتامین A	CRP	- ۰/۲۷۶	۰/۰۰۱
ویتامین A	RF	- ۰/۲۳۵	۰/۰۰۵
کاتالاز	CRP	- ۰/۲۲۱	۰/۰۰۸
کاتالاز	RF	- ۰/۳۱۵	<۰/۰۰۱

* Spearman correlation

ویتامین E به‌طور معنی‌داری با خشکی صبحگاهی، طول مدت بیماری و تعداد مفاصل ملتهب در ارتباط می‌باشد (P<۰/۰۵) (جدول۳).

جدول (۳): همبستگی ویتامین E با متغیرهای مختلف به تفکیک مورد و شاهد

نام متغیر	مورد (n=۶۰)		شاهد (n=۶۰)	
	ضریب همبستگی پیرسون	P	ضریب همبستگی پیرسون	P
سن	-۰/۳۳۵	۰/۰۲۸	-۰/۳۰۷	<۰/۰۰۱
ویتامینA	۰/۳۲۷	۰/۰۰۲	۰/۵۸۷	<۰/۰۰۱
هموگلوبین	۰/۰۱۱	۰/۴۶۸	۰/۲۴۱	۰/۰۳۲
خشکی صبحگاهی	-۰/۲۲۷	۰/۰۴۱	-	-
طول مدت بیماری	-۰/۲۴۸	۰/۰۲۸	-	-
تعداد مفاصل ملتهب	-۰/۲۳۶	۰/۰۳۴	-	-

جدول (۴): مقایسه میانگین متغیرهای کمی درگروه مورد بر حسب GPA**

متغیر	GPA	تعداد	میانگین±SD	p
سن (سال)	دارد	۳۴	۱۴/۵۷±۴۹/۷۶	۰/۲۴
	ندارد	۲۶	۱۲/۲۴±۴۵/۷۸	
ESR * (mm/h)	دارد	۳۴	۱۸/۹۶±۲۹/۴۷	۰/۴۴
	ندارد	۲۶	۲۰/۰۱±۲۶/۱۲	
Hb (g/dl)	دارد	۳۴	۱/۲۸±۱۲/۸۳	۰/۷۵
	ندارد	۲۶	۱/۶۵±۱۲/۶۹	
Ht (g/dl)	دارد	۳۴	۳/۱۰±۳۹/۸۴	۰/۴۱
	ندارد	۲۶	۴/۳۰±۳۹/۰۴	
Catalase(U/L)	دارد	۳۴	۳۲/۰۵ ±۸۶/۹۱	۰/۰۹۸
	ندارد	۲۶	۴۲/۱۱±۱۰۳/۰۰	
Vitamin A(µg/ml)	دارد	۳۴	۰/۱۲±۰/۴۲	۰/۹۳
	ندارد	۲۶	۰/۱۵±۰/۴۱	
Vitamin E (µg/ml)	دارد	۳۴	۳/۴۹±۱۱/۹۵	۰/۰۶۱
	ندارد	۲۶	۳/۵۰±۱۳/۶۹	

* Mann-whitney

**فعالیت بیماری از نظر پزشک

در میزان متغیر ویتامین E بر حسب GPA[1] (فعالیت بیماری از نظر پزشک) کاهش چشمگیر ولی غیر معنی‌دار دیده می‌شود و میانگین غلظت ویتامین E در گروه دارای GPA مثبت (۱۱/۹۵±۳/۴۹) از گروه دارای GPA منفی (۱۳/۶۹±۳/۵۰) کمتر بود (جدول ۴) از طرف دیگر ویتامین A به‌طور معنی‌داری با سن، ویتامین E، هموگلوبین و هماتوکریت ولی کاتالاز با متغیرهای سن، هموگلوبین، هماتوکریت و ESR در هر دو گروه همبستگی معنی‌داری و معکوسی نشان می‌دهد (P<۰/۰۵).

بحث

در این مطالعه که با هدف تعیین میزان فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی کاتالاز و میزان ویتامین E سرم و ویتامین A سرم در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئیدی در مقایسه با افراد سالم و ارتباط آن‌ها با علایم بیماری انجام گردید.کاهش معنی‌دار میزان فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی کاتالاز و میزان ویتامین E سرم و ویتامین A سرم در این بیماران مشاهده شد. در مطالعات مختلف نیز کمبود دریافت ویتامین‌های آنتی اکسیدانی به‌عنوان یک عامل خطر در بروز آرتریت روماتوئید معرفی شده است (۱۹-۱۶،۱۰) و در برخی مطالعات کمبود ویتامین E و کاهش سطح پلاسمایی آن نسبت به افراد سالم در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید گزارش گردیده است (۸،۲۰).

در مطالعات متعدد دیگری میزان آنتی اکسیدان‌های خون بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با افراد شاهد سالم مقایسه گردیده و میزان کاتالاز در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است (۱۸،۲۱،۲۲) که ممکن است به‌دلیل تعداد کم نمونه در این مطالعات باشد. مطالعات نشان می‌دهند که همراه با افزایش استرس اکسیداتیو، فعالیت کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز کاهش می‌یابد. آن‌ها پراکسید هیدروژن را سم زدایی نموده و هیدروپراکسیدهای چربی را به الکل‌های غیر سمی تبدیل می‌نمایند (۱۹،۲۳،۲۴). احتمالاً کم شدن فعالیت آن‌ها به دلیل غیرفعال سازی آنزیم‌ها به‌وسیله پراکسید هیدروژن می‌باشد (۲۵). Kamanli و همکاران (۲۰۰۴) که بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و۲۲ فرد سالم که از نظر سنی جور شده بودند، انجام گردید مانند مطالعه ما در میزان ویتامین E، کاتالاز و هم‌چنین بتا کاروتن، گلوتاتیون پراکسیداز،گلوتاتیون، هموگلوبین و هماتوکریت به‌طور معنی‌داری کاهش و MDA[2] و CRP به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد (۲۶). ولی در مطالعه Kerimova و همکاران و Taysi و همکاران نیز میزان فعالیت CAT در مبتلایان به RA کاهش یافته بود (۲۷،۲۸). مطالعه اعرابی و همکاران (۱۳۷۴) بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به‌آرتریت روماتوئید و ۳۰ نفر گروه شاهد، کاهش معنی‌دار ویتامین A و E سرم را در بیماران مبتلا به RA در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (۲۹).

در مطالعات تائب و همکاران در سال۲-۱۳۸۱ بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به RA و ۴۰ نفر افراد سالم، میانگین فعالیت GR، GPX و غلظت ویتامین A در بیماران مبتلا به RA به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم بود. میانگین غلظت ویتامین E در گروه مورد ۱۱/۲μg/ml و در گروه شاهد ۱۲/۹۷ μg/ml بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود (۳۰).

مکانیزم‌های مختلف کاهش هموگلوبین در بیماری RA بدین‌صورت است که ۱- در بیماری‌های مزمن و التهابی آهن در داخل ماکروفاژ به‌دام افتاده و بدین ترتیب در دسترس ترانسفرین جهت انتقال قرار نمی‌گیرد و به صورت فریتین ذخیره می‌گردد. ۲- با وجود افزایش مختصر سطح اریتروپویتین سرم، مغز استخوان قادر به افزایش عملکرد خون‌سازی نمی‌باشد. ۳- با وجودی که سطح اریتروپویتین افزایش یافته است ولی این افزایش به نسبت درجه کم‌خونی کافی نیست. تمامی این تغییرات ناشی از تاثیر سیتوکین‌های التهابی می‌باشد که در طی بیماری مزمن آزاد می‌شوند و در تمام مراحل خون‌سازی تاثیر می‌گذارند (۳۱). در مطالعه ما نیز که اندازه‌گیری هموگلوبین بخشی از مراحل اندازه‌گیری آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و به‌عنوان یک هدف فرعی محسوب می‌گردید به‌طور چشم‌گیری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داد (p <۰/۰۱).

در این مطالعه در افراد مورد بین متغیرهای مستقل ویتامین E، ویتامین A،کاتالاز سرم با متغیرهای وابسته CRP و RF همبستگی معنی‌داری و معکوسی وجود دارد (P<۰/۰۵) که نشان‌گر ارتباط این متغیرها با شدت بیماری و التهاب می‌باشد (p <۰/۰۵).

هم‌چنین در مطالعات دیگر دریافت زیاد ویتامین A با کاهش بروز آرتریت روماتوئید در ارتباط بوده (۱۰) Simoes (۳۲) وPattison (۳۳) نشان دادند که غلظت ویتامین C سرم در بیماری آرتریت روماتوئید کاهش می‌یابد.

هرچند که در این مطالعه بررسی دریافت تغذیه‌ای صورت نگرفته است و کاهش ویتامین A در بیماران را می‌توان مربوط به کمبود دریافت تغذیه‌ای (۱۰) یا ناشی از افزایش مصرف آن طی واکنش‌های التهابی در آرتریت روماتوئید دانست و یا ممکن است هر دو مکانیسم فوق مسئول این کاهش باشند (۱۰،۳۳).

در تحقیق حاضر ویتامین E به‌طور چشم‌گیری با سن ارتباط معکوس و با ویتامین A در دو گروه ارتباط مستقیم داشته و در

[1] Global Physician assessment
[2] Malonildialdehid یکی از محصولات پراکسیداسیون لیپیدها

گروه مورد نیز با علایم بالینی بیماری مثل خشکی صبحگاهی، تعداد مفاصل ملتهب و نیز طول مدت بیماری ارتباط معکوس دارد (P<۰/۰۱) نیز در میزان متغیر ویتامین E بر حسب فعالیت بیماری (GPA) کاهش چشمگیر ولی غیر معنی‌دار دیده می‌شود و میانگین غلظت ویتامین E سرم در گروه دارای بیماری فعال از گروه دارای بیماری غیرفعال، کمتر است (جدول ۴) که باز هم نشان دهنده ارتباط این ویتامین با شدت بیماری و افزایش نیاز به آن در طول بیماری می‌باشد و میزان ویتامین A نیز به‌طور چشم‌گیری با سن و هموگلوبین در دو گروه ارتباط دارد (P<۰/۰۵) و هم‌چنین ارتباط هموگلوبین و ویتامین E در گروه مورد معنی‌دار نمی‌باشد جدول (۳) و احتمالاً به این دلیل می‌باشد که در این بیماران کم‌خونی وجود دارد و بنابراین هم کاهش هموگلوبین و هماتوکریت و هم آنتی اکسیدان‌ها در این بیماران دیده می‌شود. در مورد مکانیسم اثر ویتامین E مطالعات نشان می‌دهند که ROS توسط مهار ساخت ماتریکس، مهاجرت سلول، فعالیت فاکتورهای رشد یا به‌طور مستقیم با تجزیه اجزاء ماتریکس باعث تجزیه غضروف می‌گردند ویتامین E می‌تواند به‌عنوان یک آنتی اکسیدان و کاهش دهنده پراکسیداسیون لیپیدها میزان آن‌ها را کاهش دهد و رشد و ساخت طبیعی استخوان‌ها و غضروف‌ها را حفظ نماید (۳۴،۳۵) بعلاوه ویتامین E احتمالاً از طریق مهار سیکلواکسیژناز و تولید PGE2 باعث کاهش التهاب می‌گردد، نیز با کاهش میزان NO تخریب استخوان و غضروف را کم می‌نماید (۳۶). Helmy و همکاران هم‌چنین با تجویز ویتامین E در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بهبود وضعیت بالینی بیماران را نشان دادند (۳۷) و مطالعات Beharka و Edmond نشان دهندهٔ اثرات احتمالی ضدالتهابی ویتامین E است (۳۹-۳۸). کاهش ویتامین E را نیز در این بیماران می‌توان به کمبود دریافت تغذیه‌ای یا ناشی از افزایش مصرف آن طی واکنش‌های التهابی در آرتریت دانست و یا ممکن است هر دو مکانیسم فوق مسئول این کاهش باشند(۱۱،۴۰). در این بیماران ویتامین E خون کاهش می‌یابد که علت آن را می‌توان به کمبود دریافت تغذیه‌ایی (۴۱) یا افزایش مصرف آن طی واکنش‌های التهابی در آرتریت و یا هر دو نسبت داد (۳۹).

چندین مطالعه گزارش نموده‌اند که کمبود دریافت ویتامین E یک عامل خطر برای RA می‌باشد (۴۲،۴۳). از طرف دیگر مطالعات نشان داده است که ویتامینE می‌تواند باعث کاهش CRP گردد (۴۴،۴۵).

Heliovaar و همکاران (۲۰۰۱) و Cerhan و همکاران (۲۰۰۳) افزایش خطر ابتلاء به RA در مقادیر کم α- توکوفرول و بتا کاروتن را گزارش نموده‌اند (۴۱،۲۳). علت ارتباط ویتامین E و A احتمالاً اثر صرفه جویی‌کنندگی ویتامین E در استفاده از ویتامین A به‌عنوان یک آنتی اکسیدان می‌باشد. بعلاوه مطالعات نشان داده‌اند که میزان کم ویتامین A پلاسما با افزایش مقدار CRP و التهاب ارتباط دارد. یک مطالعه نشان داده است که افراد دارای بیماری التهابی ممکن است به اشتباه در گروه دریافت کننده ناکافی ویتامین A طبقه بندی شوند. بسیاری دیگر از پروتئین‌های فاز حاد با میزان ویتامین A پلاسما نسبت عکس دارند و التهاب باعث کاهش holo-RBP می‌گردد (۴۶).

نتیجه‌گیری

با توجه به اهمیت دفاع آنتی‌اکسیدانی (۲۷) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، کمبود آنزیم آنتی اکسیدانی کاتالاز، ویتامین A و E نسبت به گروه شاهد و ارتباط بین علایم بیماری و مقدار ویتامین E سرم در گروه بیماران که در ۷۵٪ آن‌ها بیماری خاموش بود، نشان دهنده‌ی آسیب دیدگی مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی در این بیماران است که می‌تواند به دلیل کمبود دریافت یا افزایش مصرف در اثر بیماری باشد.

پیشنهادات

۳- بررسی کلیه آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در تعداد بیشتری از افراد سالم و بررسی زمینه‌های قومی و نژادی و تأثیر سن و جنس بر فعالیت و پلی‌مورفیسم آنزیم‌ها.

۴- بررسی تغذیه‌ای دریافت ریز مغذی‌ها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و بررسی تأثیر مداخله تغذیه‌ای در بهبود علایم بالینی بیماران.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه در مساعدت برای انجام این طرح تحقیقاتی قدردانی می‌گردد.

References:

1. Kalpakcioglu B, Senel K. The interrelation of glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide arthritis, dismutase, and glucose-6-phosphate in the pathogenesis of rheumatoid. Clin Rheumatol 2008; 27(2):141-5.
2. St. Clair E, William C, Pisetsky DS, Haynes BF. Rhematoid arthritis. New York: Lippincott& Wilkins; 2004.
3. Darlington GL, Stone TW. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid

13. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340: 448-54.
14. Mierau R, Genth E. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Thomas L, editor. Clinical laboratory diagnostics. 1nd Ed. Frankfort: TH-Books Verlagesellschaft; 1998. P. 810-3.
15. Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. J Hum Nutr Diet 2003; 16(2): 97-10.
16. Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Bendich A, Masi AT, et al. Concentration of alpha tocopherol and carotene and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthitis and systemic lupus erythmatus. Ann Rheum Dis 1997; 56: 323-5.
17. Kiziltunc A, Cogalgil S, Cerrahoglu L. Carnitin and antioxidants levels in patients with rheumatoid arthritis. Scan J Rheumato 1998; 27(6): 441-555.
18. Hadjigogos K. The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Panminerva Med 2003; 45(1):7-13
19. Knekt P, Heliovaarva M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. Epidemiology 2000; 11(4): 402-5.
20. Cimen MY, Cimen OB, Kacmaz M, Ozturk HS, Yorganioglu R, Durk I. Oxidant antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2000; 19: 275-7.
21. Gambhir JK, Lali P, Jain AK. Correlation between blood antioxidant level and lipid peroxidnation in rheumatoid arthritis. Clin Biochem 1997; 30(4):351-5.
arthritis and related disorders. Br J Nutr 2001; 85: 251-69.
4. Mazzetti I, Grigob B, Borzi RM, Melicani R, Facchini A. Serum Cooperzinc superoxide dismutase levels in patients with rheumathoid arthritis. Int J Clin Lab Res 1996; 26(4): 254-9.
5. Araujo V, Arnal C, Boronat M, Ruiz E, Dominguez C. Oxidant-antioxidant imbalance in blood of children with juvenile rheumatoid arthritis. Biofactors 1998; 8: 155-9.
6. Marks DB, Marks AD, Smith CD. Basic medical biochemistry a clinical approach.1st Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
7. Stone J, Doube A, Dudson D, Wallace J. Inadequate calcium, folic acid, vitamin E, zinc and selenium intake in Rheumatoid arthritis patients: results of a dietary survey. Semin Arthritis Rheum 1997; 27(3): 180-5.
8. Pardes S, Girona J, Hurt Camejo E, Vallve JC, Olive S, Heras M, et al. Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis, association with inflammatory markers. J Rheumatol 2002; 29(11): 2271-7.
9. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of women. Am J Epidemiol 2003; 15: 345-54.
10. Arnett F. The American Rheumatoid Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 24:315-24.
11. Abei H. Catalase invitro methods. Enzymology 1984. 105:121-6.
12. Cuesta Sanz D, Santa Gruz MC. Simultaneous measurment of retional and α tocopherol in human serum by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. Chromatographia 1986; 380:140-14.

22. Heliövaara M, Knekt P, Aho K. Serum antioxidant and risk of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53(1):51-3.
23. Halliwell B. Free radicals, ageing, and disease: In: Gutteridge JM, editor. Free radicals in biology and medicine. 1st Ed. Oxford: Clarendon Press; 1999. P. 250-300.
24. Bauerová K, Bezek A. Role of reactive oxygen and nitrogen species in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Gen Physiol Biophys 1999; 18:15-20.
25. Kamanli A, Naziroglu M, Aydilek Nand Hacievliyagil C. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. Cell Biochem Funct 2006; 22: 53-7.
26. Kerimova AA, Etay M, Yusifov Ey, Kuprin Sp, Kerimova TM. Antioxidant enzymes: possible mechanism of gold compound treatment in rheumatoid arthritis. Pathophysiology 2003; 7(3): 209-15.
27. Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants and antioxidant serum of patients with rheumatoid arhritis. Rheumatol Int 2002; 21(5): 200-4.
28. Arabi MH. Measuring contemporary vitamin A and E with HPLC method along with Cu, Zn and Ceroplasmin in Arthritis Rheumatoid Patients. [dissertation]. Tehran: Tehran Univ Med Sci; 1996.
29. Jaleh Taeb. Study of blood antioxidants in arthritis rheumatoid patients referring to rheumatology research center Shariaty Hospital [dissertation]. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 2004.
30. Arzanian MT. Anemias. 1st Ed. Tehran: Tabib Pub; 2005.
31. Simoes SI, Eleuterio CV, Cruz ME, Corvo ML, Martins MB. Biochemical changes in arthritic rats: dehydroascorbic and ascorbic. Eur J Pharm Sci 2003; 18(2): 185-9.
32. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. Ann Rheum Dis 2004; 63:843–7.
33. Xu H, Watkins BA, Seifert MF. Vitamin E stimulates trabecular bone formation and alters epiphyseal cartilage morphometry. Calcif Tissue Int 1995; 57(4):293-300.
34. Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JPL. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. Osteoarthr Cartilage 2003; 11:747-55.
35. Abate A, Yang G, Dennery PA, Oberle S, Schoder H. Synergistic inhibition of cyclooxygenase-2 expression by vitamin E and aspirin. Free Radical Bio Md 2000; 229(11):1135-42.
36. Helmy M, Shohayeb M, Helmy MH, Bassiauni EA. Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease A preliminary study. Arznimittel Forschung 2001; 13(3): 234-90.
37. Beharka AA, Wu D, Serafini M, Meydani SN. Mechanism of vitamin E inhibition of cyclooxygenase activity in macrophages of old mice role of peroxynitrite. Free Radical Bio Med 2002; 32: 503-11.
38. Edmonds SE, Winyard PG, Gue R, Kidd B, Merry P, Langrish Smith A, et al. Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis, results of a prospective placebo controlled double blind trial. Ann Rheum Dis 1997; 56(11): 649-55.
39. Miletić T, Kovacević-Jovanović V, Vujić V, Stanojević S, Mitić K, Lazarević-Macanović M, et al. Reactive oxygen species (ROS), but not nitric oxide (NO), contribute to strain differences in the susceptibility to experimental

arthritis in rats. Immunobiology 2007; 212(2):95-105.

40. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Ariswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. Am J Epidemiol 2003; 157(4):345-54.
41. Yen JH, Chen CJ, Tsai WC, Lin CH, Ou TT, Hu CJ, et al. Manganese superoxide dismutase and cytochrome P450 1A1 genes polymorphisms in rheumatoid arthritis in Taiwan. Hum Immunol 2003; 64(3):366-73.
42. Ozkan Y, Yardým-Akaydýn S, Sepici A, Keskin E, Sepici V, Simsek B. Oxidative status in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(1): 64-8, 51.
43. Tidow-Kebritchi S, Mobarhan S. Effects of diets containing fish oil and vitamin E on rheumatoid arthritis. Nutr Rev 2001; 59(10):335-8.
44. Singh AU, Devaraj S, Jialal I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. Annu Rev Nutr 2005; 25:151-74.